

Wielodyscyplinarne leczenie bólów spowodowanych przerzutami do kości u chorych na nowotwory — opis przypadku

Natalia Cichowska-Cwalińska, Renata Zaucha

Ból występuje u ponad 50% chorych na nowotwory złośliwe. W Polsce z problemem tym boryka się około 200 000 osób rocznie. Jest to wynikiem wydłużonego czasu życia chorych na nowotwory, rozwoju jatrogennych zespołów bólowych, bólów towarzyszących kacheksji nowotworowej czy zmniejszonej skuteczności leków przeciwbólowych w następstwie wyindukowanej tolerancji na opioidy. Zwyczajowe określenie „ból nowotworowy” odnosi się do wszystkich rodzajów bólu. Aby zastosować optymalne leczenie, u każdego chorego konieczne jest rozpoznanie rodzaju i przyczyny bólu. Jednym z trudniejszych do leczenia jest ból na podłożu przerzutów do kości, z jego zapalną i neuropatyczną komponentą.

Każdy pacjent ma prawo do starannego leczenia bólu, a jego celem jest uzyskanie maksymalnego efektu przeciwbólowego przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 2: 176–179

Słowa kluczowe: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, przerzuty do kości, ból przebijający

Wstęp

Ból u chorych na nowotwory jest zjawiskiem bardzo złożonym. Jest wynikiem przede wszystkim choroby rozrostowej, ale także intensywnego, niekiedy agresywnego leczenia onkologicznego. Dlatego występuje również u około 30% ozdrowieńców [1]. Pacjenci z chorobą nowotworową żyją coraz dłużej, częściej dochodzi u nich do rozwoju jatrogennych zespołów bólowych, bólów wynikających z kacheksji nowotworowej czy zmniejszenia skuteczności leków przeciwbólowych w następstwie rozwoju tolerancji na opioidy. Aby zastosować optymalne leczenie, u każdego chorego konieczne jest rozpoznanie rodzaju i przyczyny bólu. Zgodnie z klasyfikacją neurofizjologiczną wyróżnia się bóle receptorowe oraz neuropatyczne. Jedne i drugie powstają w następstwie mechanicznego lub chemicznego drażnienia receptorów czuciowych, z tą różnicą, że bóle nocyceptywne powstają w prawidłowo funkcjonującym układzie wykrywania, przewodzenia i modulacji bólu,

a neuropatyczne świadczą o uszkodzeniu funkcji układu nerwowego, często przez guz lub zniszczone struktury kostne. Bóle receptorowe zazwyczaj dobrze reagują na leczenie analgetykami nieopiodowymi i opioidami, w przeciwieństwie do opornych na analgetyki bólów neuropatycznych, wymagających nierzadko stosowania dodatkowych leków lub metod. W celu oceny natężenia bólu stosuje się różne narzędzia. Najłatwiejszą dla chorych, a w związku z tym najczęściej używaną, jest skala numeryczna (NRS — *numerical rating score*), która zawiera 11 stopni nasilenia bólu — od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 — najgorszy wyobrażalny ból.

Jednym z trudniejszych do leczenia jest ból na podłożu przerzutów do kości, z jego zapalną i neuropatyczną komponentą. Jest to najczęstszy ból o dominującym mechanizmie somatycznym, będący efektem aktywacji czuciowych i współczulnych włókien unerwiających okostną, tkankę kostną oraz szpik kostny przez szereg substancji uwalnianych

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł w wersji pierwotnej:

Cichowska-Cwalińska N, Zaucha R. Multidisciplinary treatment of pain caused by bone metastases in cancer patients: two case reports. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 142–145.

Należy cytować wersję pierwotną.

przez guz i komórki immunologiczne. Dolegliwości te pogłębiają takie zjawiska jak osteoliza kości, poprzez drażnienie nocycceptorów reagujących na obniżanie się pH lub na rozciąganie się okostnej w przypadku niestabilnych złamań [2]. Niekiedy dochodzi do uwalniania przez komórki nowotworowe czynnika wzrostu nerwu (NGF — *nerve growth factor*), a co za tym idzie — do rozrostu włókien nerwowych w samej kości, dając trudną do leczenia komponentę neuropatyczną [2].

Opis przypadku 1

61-letnia chora w lipcu 2015 roku zgłosiła się na oddział ratunkowy jednego z gdańskich szpitali z powodu bardzo silnego bólu kręgosłupa lędźwiowego. Bóle te leczone były od kilku miesięcy zachowawczo niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. Przyjmowała doraźnie ketoprofen w dawce 100 mg do 5 razy na dobę. Chora obciążona była ponadto nadciśnieniem tętniczym, dobrze kontrolowanym enalaprylem w dawce 10 mg raz na dobę. W 2003 roku przeżyła resekcję segmentu IV i V lewego płuca z powodu raka płuca (*adenocarcinoma*, G1, pT1aN0M0). W 2004 roku przeszła histerektomię z powodu mięśniaków macicy. Nigdy nie paliła wyrobów tytoniowych.

W wykonanym pilnie badaniu rezonansem magnetycznym (MR) uwidoczniono proces rozrostowy trzonu kręgu L4, mogący odpowiadać procesowi pierwotnemu bądź wtórnemu ognisku osteosklerotycznemu.

W sierpniu 2015 roku na Oddziale Neurochirurgii wykonano resekcję masy patologicznej trzonu L4 z jednoczesną cementoplastyką oraz stabilizacją transpedikularną trzonów kręgów L3–L5.

Wynik badania histopatologicznego jednoznacznie określił charakter zmiany jako ognisko przerzutowe raka gruczołowego o najbardziej prawdopodobnym punkcie wyjścia z tkanki płucnej (TTF1+). Uzupełniono diagnostykę o badanie pozytonową emisyjną tomografią (PET/TK), uwidaczniając aktywny metabolicznie proces rozrostowy w górnym płacie lewego płuca, o wymiarach 33 mm × 19 mm (SUV do max 9,8), z rozsiewem do układu kostnego. Największe zmiany osteosklerotyczne w kościach znajdowały się w mostku, kościach miednicy i trzonach kręgów kręgosłupa lędźwiowego.

Ze względu na rozpoznanie raka gruczołowego u nieobciążonej paleniem tytoniu chorej wykonano badanie genu *EGFR* w kierunku mutacji w egzonach 18, 19, 20 i 21 oraz oznaczono aranzację genu *ALK* i *ROS-1*. Negatywne wyniki badań molekularnych zdyskwalifikowały chorą z leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Pacjentka zgłaszała silne dolegliwości bólowe mostka oraz kości biodrowej lewej, promieniujące do lewej kończyny dolnej. Dolegliwości miały charakter bólu ostrego, napadowego, wybudzającego chorą ze snu, z parestezjami, o nasileniu 6 punktów w skali NRS (*numerical rating scale*),

w zaostrzeniach dochodzącego do 10 punktów. Przeciwbólowo przyjmowała oksykodon — 10 mg doraźnie, oraz na stałe ketoprofen 100 mg 1 × dziennie. Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego rozpoznano ból kostny z komponentą bólu neuropatycznego. Wobec nieskuteczności przyjmowanych leków zalecono regularne przyjmowanie doustnych leków z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej w zwiększonej dawce, tj. oksykodon 2 × 20 mg oraz paracetamol 2 × 1 g na dobę. Dodano koanalgetyk — pregabalinę w dawce 75 mg dwa razy dziennie doustnie. Uzyskano zadawalający efekt przeciwbólowy w zakresie bólu podstawowego. Chora zgłaszała jednak bardzo silne bóle przebijające. W skali NRS sięgały one najwyższych wartości (9–10), szybko narastały (2–3 minuty) i trwały ok. 30 minut. Pojawiały się bez ustalonej przyczyny do 4 razy na dobę. Ze względu na tak opisywany charakter bólu zalecono stosowanie doraźne donosowej postaci fentanylu na bazie roztworu wodnego w dawce 100 µg/dawkę, który przyniósł bardzo dobry i szybki efekt już po kilku minutach.

Wdrożono leczenie systemowe: paliatywną chemioterapię według schematu: pemetreksed 500 mg/m² i.v. z cisplatyną 50 mg/m² i.v. co 21 dni. W obszarach największych dolegliwości bólowych w mostku i lewej kości biodrowej zastosowano paliatywną radioterapię, odpowiednio stosując pola elektronowe i fotonowe w dawce 20 Gy w 4 frakcjach.

Po dwóch tygodniach doszło do znacznego zmniejszenia dolegliwości bólowych w obszarach napromieniowanych. Epizody bólu przebijającego występowały znacznie rzadziej, maksymalnie do 2 razy dziennie. U pacjentki zastosowano także bisfosfoniany IV generacji (kwas zoledronowy), licząc dodatkowo na ich zbliżony do radioterapii mechanizm inaktywacji osteoklastów.

Opis przypadku 2

22-letnia chora zgłosiła się na oddział ratunkowy szpitala w Gdańsku po upadku z roweru z urazem prawego stawu skokowego i żeber po stronie lewej. W badaniu fizykalnym stwierdzono podbiegnięcia krwawe w okolicach obrażeń. Bez odchyień w badaniach laboratoryjnych. Wykonano zdjęcia RTG stawu skokowego i klatki piersiowej, które nie wykazały złamań kości. Znalezione natomiast poszerzony cień śródpiersia górnego. Po pogłębieniu diagnostyki rozpoznano mięsaka Ewinga/PNET tkanek miękkich w stopniu zaawansowania klinicznego III. Zakwalifikowano chorą do standardowego leczenia systemowego według schematu VCD/IE (doksorubicyna, cyklofosfamid, vinkrystyna/ ifosfamid, etopozyd). Przed chemioterapią wykonano owariektomię lewostronną w celu krioprezerwacji tkanki jajnikowej.

Po drugim cyklu konieczne było przetaczanie preparatów krwinek czerwonych z powodu niedokrwistości. Badanie obrazowe po czwartym cyklu wykazało częściową regresję guza. Niestety, po kolejnym — 5. cyklu chemioterapii VCD doszło do gwałtownej progresji. Zastosowano

chemioterapię II rzutu (doksorubicyna, cisplatyna), jednak nie udało się powstrzymać dalszej masywnej progresji w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia z mnogimi przerzutami do kości, głównie o charakterze osteolitycznym. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkalcemię — 12 mg/dl oraz hipokaliemię — 2,8 mmol/l. Klinicznie pojawiły się objawy zespołu żyły głównej górnej, nasilone wymioty i biegunka. Chora zgłaszała bóle w okolicy prawego barku i mostka, o sile średnio 8 w skali NRS, z napadowym, tępym bólem o sile 10 NRS. Przyjmowane na stałe tramadol 2×100 mg na dobę oraz preparat łączony paracetamolu z kodeiną (500 mg +30 mg) $2 \times$ dziennie nie uśmierzały bólu. Ze względu na nasilenie bólu podstawowego odstawiono słabe opioidy przyjmowane doustnie. W zamian miareczkowano morfinę podawaną podskórną. Po ustaleniu wystarczającej dawki dobowej przeliczono ją na dawkę leku systemu transdermalnego i podano fentanyl w postaci transdermalnej w dawce $50 \mu\text{g/h}$. Dodano niesterydowe leki przeciwzapalne — ketoprofen $2 \times$ dziennie po 100 mg oraz kortykosteroidy — deksametazon $3 \times$ dziennie po 4 mg. Z powodu hiperkalcemii podano bisfosfoniany (kwas zoledronowy). Uzyskano poprawę w zakresie bólu podstawowego, jednak bez kontroli bardzo silnego (9–10 w skali NRS), spontanicznego bólu przebijającego. Początkowo podawano dodatkowo doustną morfinę w dawce 20 mg, nie częściej niż co 4 godziny. Nie uśmierzała ona jednak bólu przebijającego całkowicie, a pacjentka uskarżała się na nasilające się działania niepożądane (nudności i wymioty oraz zaparcia). Odstawiono morfinę doustną, podając doraźnie fentanyl na bazie roztworu wodnego w formie donosowej w dawce $100 \mu\text{g/dawkę}$, który przyniósł oczekiwany efekt analgetyczny. Do pełnej kontroli bólu pacjentka wymagała średnio 3–4 dodatkowych podań leku ratunkowego. Niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu ogólnego oraz parametrów wyników laboratoryjnych chorą zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii śródpiersia z powodu zespołu żyły głównej górnej. Po jej zakończeniu w dalszym ciągu wymagała ona wielolekowego leczenia przeciwbólowego. Ze względu na zajęcie niemal całego układu kostnego nie zastosowano paliatywnej radioterapii przeciwbólowej.

Podsumowanie

W przeciwieństwie do pierwotnych nowotworów kości, które są rzadkie, wtórny rozsiew do tkanki kostnej rozpoznawany jest u 70% chorych. Ból kostny jest często pierwszym objawem uogólnionej choroby. Przerzuty kostne zagrażają także złamaniami patologicznymi czy zespołem ucisku rdzenia kręgowego, które wymagają zastosowania paliatywnej radioterapii lub leczenia chirurgicznego.

Farmakoterapia bólu kostnego prowadzona jest klasycznie w oparciu o trójstopniową drabinę analgetyczną [3]. Lekami pierwszego wyboru są leki niesterydowe przeciwzapalne oraz opioidy. Należy pamiętać o podawaniu leków

w odpowiednich odstępach czasowych oraz o niełączeniu opioidów słabych z silnymi. Ze względu na częsty charakter neuropatyczny bólu w koanalgezji zaleca się stosowanie leków przeciwpadaczkowych oraz przeciwdepresyjnych [4]. Udowodnione działanie przeciwbólowe mają także leki antyosteolityczne, jak bisfosfoniany, stosowane również w celu obniżenia stężenia wapnia [5].

Do leków osteolitycznych o udowodnionym działaniu analgetycznym należy także ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2) skierowane przeciwko ligandowi RANKL, zapobiegające aktywacji tego receptora (receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B) na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów. Obecnie nie ma danych dotyczących przewagi denozumabu wobec bisfosfonianów w zakresie działania przeciwbólowego. Wiadomo, że denozumab skuteczniej zapobiega zdarzeniom kostnym. Jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem uszkodzenia nerek czy reakcji ostrej fazy, porównywalnym ryzykiem osteonekrozy żuchwy i wyższym ryzykiem hiperkalcemii [6].

W wybranych sytuacjach zasadne jest stosowanie leków przeciwozrostkowych na przykład kortykosteroidów. Niezbędne jest dostosowanie odpowiedniej drogi podania leków oraz zapobieganie możliwym działaniom niepożądanych, takim jak krwawienie z przewodu pokarmowego, podatność na zakażenia czy obniżona tolerancja glukozy. Skuteczne systemowe leczenie paliatywne zmniejsza nasilenie objawów związanych z nowotworem.

Jednak najbardziej skuteczna jest paliatywna radioterapia, która przynosi bardzo dobry miejscowy efekt przeciwbólowy u 85% chorych, a pełne ustąpienie dolegliwości bólowych u około 15–60% [7]. Efekt analgetyczny, będący wynikiem zniszczenia promieniowrażliwych makrofagów i osteoklastów, jest niezależny od typu histopatologicznego nowotworu [8]. Wybierane jest leczenie z wykorzystaniem 1, 4 lub 5 frakcji. Oprócz klasycznej radioterapii, w leczeniu przerzutów do kości można również zastosować napromienianie stereotaktyczne (SABRT). Metoda ta jest rozważana głównie w chorobie oligometastatycznej (1 do 3 ognisk metastatycznych) oraz w przypadku przerzutów zlokalizowanych w pobliżu narządów łatwo ulegających uszkodzeniu pod wpływem promieniowania jonizującego, jak na przykład rdzeń kręgowy. SABRT daje nie tylko szybkie zmniejszenie natężenia bólu oraz poprawę funkcji neurologicznych w zespołach ucisku rdzenia kręgowego, ale dzięki gwałtownemu spadkowi dawki poza polem napromienianym nie zagraża uszkodzeniem rdzenia, a dodatkowo oszczędza szpik kostny [9]. SABRT oczywiście nie koryguje złamań kompresyjnych ani nie stabilizuje kręgosłupa.

W przypadku mnogich przerzutów w kośćcu mogą być zastosowane radioizotopy, takie jak stront lub samar [10, 11]. Leczenie takie charakteryzuje podobna skuteczność przeciwbólowa jak napromienianie wiązką zewnętrzną. W przypadku zajęcia całego kośćca można zastosować terapię

radioizotopową albo napromienianie połowy ciała pojedynczą frakcją. Trzeba jednak pamiętać o tym, że każda z metod zagraża długotrwałą mielosupresją, uniemożliwiającą zastosowanie chemioterapii. Wykazano, że zastosowanie chlorku radu u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego nie tylko daje efekt analgetyczny, ale także znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia, znacznie poprawiając jakość życia chorych (leczenie to jest niedostępne w Polsce) [12].

W przypadku wysokiego ryzyka złamania, dokonanego złamania czy zespołu ucisku rdzenia kręgowego może być niezbędne zaopatrzenie ortopedyczne lub neurochirurgiczne oraz rehabilitacja. Konieczna jest więc współpraca wielodyscyplinarna oraz indywidualizacja terapii.

Badania wykazują, że w Polsce prawie 75% chorych z bólem pochodzenia nowotworowego nie otrzymuje skutecznego leczenia [13]. Dowodem na to jest także 20-krotnie niższe zużycie ekwiwalentu morfiny w kilogramach w przeliczeniu na liczbę ludności w Polsce w porównaniu do krajów o podobnym zaludnieniu, jak np. Kanada [14].

Problematyka leczenia bólu pozostaje więc nadal aktualna i wymaga dalszego udoskonalania edukacji zarówno studentów medycyny, jak i lekarzy, niezależnie od posiadanej specjalizacji.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr hab. n. med. Renata Zaucha

Klinika Onkologii i Radioterapii

ul. Dębinki 7

80-952 Gdańsk

Tel. +48 58 349 22 57

Fax: +48 58 349 22 55

e-mail: rzaucha@gumed.edu.pl

Otrzymano: 4 sierpnia 2016 r.

Przyjęto do druku: 15 marca 2017 r.

Piśmiennictwo

1. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. T.1. Krzakowski M, Warzocha K (red.). Gdańsk: Via Medica, 2013.
2. *Stany nagłe w onkologii — występowanie i leczenie*. T. II. Szawłowski A, Wallner G (red.). Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015.
3. WHO. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1996.
4. Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005454.
5. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002068.
6. Sivoletta S, Lumachi F, Stellini E i wsp. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res* 2013; 33: 1793–1797.
7. van der Velden JM, Verkooijen HM, Seravalli E i wsp. Comparing conventional radiotherapy with stereotactic body radiotherapy in patients with spinal metastases: study protocol for a randomized controlled trial following the cohort multiple randomized controlled trial design. *BMC Cancer* 2016; 16: 909.
8. Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I i wsp. The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2017; 42: E6. doi: 10.3171/2016.9.FOCUS16369.
9. Schipani S, Wen W, Jin JY i wsp. Spine radiosurgery: A dosimetric analysis in 124 patients who received 18Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e571–576.
10. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM i wsp. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003; 44: 519–526.
11. Roqué I, Figuls M, Martínez-Zapata MJ, Scott-Brown M i wsp. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD003347.
12. Parker C, Nilsson S, Heinrich D i wsp. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
13. Deandrea S, Montanari M, Moja L i wsp. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985–1991.
14. www.treatthepain.org.